Aus der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Straub

Die Wirkung von Arsen und Eisen (Ceferro) auf die experimentelle Typhusanämie der Kaninchen

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 15. Februar 1938

von

Heinz-Georg Röhrbein
aus Bleckede (Elbe)

GÖTTINGEN 1938
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Professor Dr. Krantz
Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. H. J. Wolf
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. Straub

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1938

Die Einteilung der Anämien in verschiedene Gruppen begegnet insofern gewissen Schwierigkeiten, als der Begriff der Anämie kein selbständiges Krankheitsbild darstellt, sondern nur ein Symptom. Die allgemein übliche Klassifizierung ist die Gegenüberstellung von sogenannten primären und sekundären Anämien. Diese Einteilung geht auf ätiologisch-pathogenetische Gesichtspunkte zurück: Bei der sog. primären Anämie steht ein primärer Knochenmarksschaden im Kernpunkt der Betrachtung, bei den sekundären Anämien beruht die Pathogenese auf einer von außen einwirkenden Schädlichkeit, die entweder das Blut direkt oder auf dem Umweg eines „sekundären" Knochenmarksschadens angreift. Die Gruppierung faßt auf der einen Seite als „primäre" die Perniciosa, die Bothriocephalusanämie, die Chlorose und den Hämolytischen Ikterus zusammen und stellt ihnen gegenüber den Formenkreis derjenigen Anämien, welche ätiologisch auf Blutverluste, Infektionskrankheiten, Tumoren oder toxische Schädigungen zurückzuführen sind. Man sagt dazu, daß diese Einteilung sich hämatologisch darin zeigt, daß der Färbe-Index der Erythrocyten in der ersten Gruppe zum Teil größer als 1 ist (= Hyperchrome Anämien), in der zweiten Gruppe kleiner als 1 (= Hypochrome Anämien).

Die vielen Versuche einer anderen Gruppierung beweisen, daß die obige Einteilung keine Idealform darstellt. Denn abgesehen davon, daß uns die Ursachen der Anämien häufig noch unbekannt sind, hat sie weder eine pathogenetische noch eine hämatologische Berechtigung: Unter dem ersten Gesichtspunkt betrachtet zeigt sich, daß zum Beispiel die Toxigenese an sich keinen Beweis für das Vorliegen einer sekundären Anämie darstellen kann, denn auch die „primäre" Bothriocephalusanämie beruht — neben anderen Komponenten — zweifellos auf einer toxischen Schädigung des Knochenmarks, und die Frage, ob dasselbe nicht auch für die Perniciosa zutrifft, ist noch nicht geklärt. — Hämatologisch läßt sich einwenden, daß ein erhöhter Färbe-Index nicht in jedem Falle beweisend ist für eine „primäre" Anämie und ein geringer Färbe-Index nicht für eine „sekundäre", denn zum Beispiel bei der toxischen, und das heißt doch „sekundären"! Ziegenmilchanämie findet sich in mehr als der Hälfte der Fälle ein Färbe-Index über 1, während bei der „primären" Chlorose der Färbeindex immer erniedrigt ist.

Eine andere Klassifizierung beruht auf der hämatologischen Art der Regeneration: Man kann einteilen in Anämien mit frühembryonalem und solche mit postembryonalem Typ der Erythropoese, wobei der entscheidende Faktor die Bildung von Megaloblasten ist. Da hierbei die erste Gruppe nur die Perniciosa und die Bothriocephalusanämie umfaßt, ist sie unbefriedigend und bedeutet nicht mehr als eine Herausstellung jener beiden Anämien aus dem Gesamtkomplex.

Einen dritten Weg zur Einteilung beschreitet Naegeli (1). In drei Gruppen faßt er die Anämien nach verschiedenen ätiologischen Gesichtspunkten zusammen:

1. Konstitutionell bedingte Anämien; im Wesentlichen der hämolytische Ikterus und die Chlorose.
2. Konditional bedingte Anämien: Bei Addison, Myxödem, Hypothyreoidismus, Dystrophia adiposogenitalis, partieller Erschöpfung des Knochenmarks nach lange dauernden Infektionen, Intoxikationen und Blutverlusten.
3. Rein exogen bedingte Anämien, d. h. bei Blutverlusten, Infektionen, Intoxikationen, Tumoren, Leukämie, Avitaminosen (Scorbut), Nephritiden, Röntgen- und Radiumschädigungen.

Wie Naegeli anhand seiner Einteilung selbst bemerkt, bedeutet die Einreihung der Perniciosa hierbei eine gewisse Schwierigkeit: „Bei dieser Einteilung ist die Perniciosa wegen ihres oft hereditär und familär erwiesenen Vorkommens zur Gruppe 1 zu stellen, sicherlich nicht zu 2, denn es ist nicht bekannt, daß ein Patient vor Ausbruch der Krankheit schon ungewöhnlich schwere Anämie durch äußere Faktoren erlitten hätte. Die Zuteilung zu Gruppe 3 mußte für Bothriocephalus-Graviditäts-intestinal bedingte Perniciosa erfolgen, wenn nicht fast alle Autoren Bothriocephalus und Gravidität nur als Teilfaktoren oder auslösende Faktoren ansehen würden; aber selbst Seyderhelm nimmt für die Darmgenese noch ein konstitutionelles Moment als notwendig an."

Schließlich könnte man versuchen, Unterschiede der Anämien in therapeutischer Hinsicht herauszuarbeiten, was umso mehr berechtigt ist, als ja im Wesentlichen praktische Bedürfnisse eine Einteilung fordern. Von dieser Fragestellung ausgehend finde ich

1. Anämien, die ausgezeichnet auf Leberbehandlung ansprechen, jedoch gegen Arsen und Eisen mehr oder weniger refraktär sind. Hierher gehören im Wesentlichen die Perniciosa, die Bothriocephalus-Anämie, die Ziegenmilchanämie und die sogenannte Anämie des Neugeborenen.
2. Anämien, bei denen in erster Linie die Medikation von Knochenmarksreizmitteln, besonders Arsen und Eisen, einen therapeutischen Effekt erzielt.

Die Entdeckung der Leberwirkung bedeutete somit für die erste Gruppe einen ungeheuren Fortschritt in therapeutischer Hinsicht, aber auch pathognomonisch legt sie die Vermutung nahe, daß bei solchen Anämien, die eine Leberbehandlung verlangen, die Schädigung in gleicher Weise an demselben Organ, wahrscheinlich dem Knochenmark, angreift. Für die Forschung ergeben sich hieraus die Fragen nach dem Wesen des „Anti-Perniciosa-Prinzips" und nach der Standardisierung der Leberpräparate.

Die Bearbeitung beider Fragen findet ihre Schwierigkeit zunächst darin, daß uns kein Testobjekt zur Verfügung steht. Wir können im Tierversuch keine Anämie hervorrufen, die eine spezifische Leberbehandlung erfordert. Einen sehr wesentlichen Fortschritt verspricht die Beobachtung von Wolf, Weber und Kröger (2), daß es gelingt, „beim Kaninchen durch tägliche Injektion eines praktisch eiweißfreien Filtrates von Typhusbouillonkulturen eine schwere Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie hervorzurufen. Durch Injektion von Leberpräparaten kann diese Anämie trotz fortlaufender Toxininjektion nachhaltig beeinflußt werden: Nach einer deutlichen Reticulocytenkrise kommt es zum Anstieg von Hämoglobin und Erythrocyten. Die Leberbehandlung hat einen deutlichen lebensverlängernden Einfluß bei den toxinbehandelten Tieren".

Die weitere Frage heißt nun: Gehört diese Anämie zu derjenigen Gruppe von Anämien, welche in spezifischer Weise durch Leberbehandlung therapeutisch beeinflußt werden, d. h. entspricht sie in ihrem therapeutischen Verhalten zum Beispiel dem der Perniciosa, — oder kann derselbe Effekt auch durch andere antianämische Pharmaka, besonders Arsen und Eisen, erzielt werden?

Die Durchführung der Versuche

wurde in folgender Weise vorgenommen: Die Kaninchen erhielten täglich subcutan eine exakt dosierte Menge des Typhustoxins (nach Wolf, Weber, Kröger) (2), welche sich innerhalb der Grenzen von 1,5 bis 2 ccm pro kg/Körpergewicht bewegte.

Manche Tiere mit besonderer individueller Empfindlichkeit starben schon innerhalb weniger Tage trotz Innehaltung der Dosierungsgrenzen, bei anderen wieder tritt eine relative individuelle Unempfindlichkeit zutage, sodaß es trotz Innehaltung der obigen Dosierungsgrenzen nur zu einer geringfügigen Anämie kommt. In solchen Fällen empfiehlt es sich, die Dosierungsgrenzen etwas nach oben zu verschieben, um den charakteristischen Verlauf des Blutbildes besser in Erscheinung treten zu lassen.

Bei einer Typhustoxindosis unter 1,5 ccm pro kg/Körpergewicht kommt es bei kurzdauernden Versuchen zu keiner oder nur zu einer sehr geringen Anämie, — durchschnittliche individuelle

Empfindlichkeit vorausgesetzt. Einer höheren Dosis als 2 ccm pro kg/Körpergewicht erlagen die Tiere meistens innerhalb von etwa 14 Tagen. Dabei entsprach in dieser Zeit die Veränderung des Blutbildes prinzipiell völlig dem weiter unten beschriebenen Ergebnis; die Bedeutung dieser Tatsache liegt darin, daß es nicht möglich ist, durch Vergrößerung der Typhustoxindosis eine tiefere Anämie zu erzwingen, sondern daß vielmehr der gesetzmäßige Ablauf durch die starke Toxinwirkung nach kurzer Zeit abgebrochen wird.

Die Arsenwirkung prüfte ich durch Verabreichung von Arsacetin (= Natrium acetylars anilicum), und zwar in Form von subcutanen Injektionen, die von Naegeli als besonders wirksam empfohlen werden. Eine perorale Applikation erledigt sich im Tierversuch wegen der ungenauen Dosierungsmöglichkeit, eine intravenöse wegen der Kreislaufwirkung (Kapillarlähmung) des Arsens (Meyer-Gottlieb [3]). Die übliche Dosierung des Arsacetins in quantitativer Hinsicht beträgt beim Menschen bis 0,2 Gramm pro Tag. Legen wir dieser Dosierung ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg zugrunde, so entspricht dem durchschnittlichen Gewicht eines Kaninchens von ca. 2 kg eine tägliche Menge von rund 0,005 Gramm. Da die üblichen Ampullen in einem Kubikzentimeter 0,05 g Arsacetin enthalten, mußten bei unseren Versuchen täglich $^1/_{10}$ ccm injiziert werden.

Bei Prüfung der Eisenwirkung bestanden in Bezug auf die Applikationsform für die perorale Darreichung dieselben Schwierigkeiten einer Kontrolle wie bei dem Arsen; die subcutane Eisenmedikation macht heftige Nekrosen und scheidet deshalb für die Versuche aus. Intravenös bringt das Eisen — einerlei, ob 2- oder 3-wertig — Kapillarlähmung und Kollaps (Meyer-Gottlieb [3]). Aber die Bindung an stark reduzierende Stoffe läßt die Kreislaufwirkung so gering werden, daß sie praktisch ohne Bedeutung ist; auf diese Weise ist also die intravenöse Eisen-Medikation möglich geworden. Während intravenös injizierbare Eisenpräparate bisher unbekannt waren, steht uns jetzt durch das Ceferro, eine Verbindung des Eisens mit der Ascorbinsäure, ein solches Mittel zur Verfügung. Indem es diese Forderung erfüllt, verbindet es damit noch den Vorteil, daß ihm ein zweiwertiges Eisen zugrunde liegt. Denn gerade die Wertigkeit spielt bei dem Eisen für seine Resorptionsfähigkeit und damit Wirkungsmöglichkeit eine sehr wichtige Rolle. Schulten (4) weist besonders auf die Untersuchungen von Starkenstein hin, wonach eine wesentliche toxische und therapeutische Wirksamkeit nur den Ferro-Salzen und den Komplexverbindungen zukommt, während Ferri-Salze und vor allem organische Eisenverbindungen sich in den Untersuchungen als unwirksam erwiesen haben.

Die Dosierung wurde — entsprechend der Umrechnung des Arsacetins — ebenfalls auf die Dosierungsmenge beim Menschen be-

zogen (5 ccm). Dementsprechend injizierte ich bei den Versuchstieren täglich 0,25 ccm intravenös.

Sowohl das Arsacetin als auch das Ceferro wurden gleichzeitig mit Beginn der Typhustoxinbehandlung injiziert, um zu vermeiden, daß die Tiere noch vor Eintritt der Anämie zugrunde gingen. Die Beobachtungen sprechen nämlich dafür, daß durch die Therapie nicht nur die anämisierende Eigenschaft des Typhustoxins beeinflußt, sondern auch die allgemeine Toxikose verzögert wird.

Die Versuche zeigten nun an Hand einiger Beispiele folgende Ergebnisse:

I. Arsen.

1. (Ohne Abbildung)

Ausgangswerte Hämoglobin 80 %, Erythrocyten 5,3 Millionen. Mit einer täglichen Toxindosis von $1^3/_4$ ccm pro kg Körpergewicht kam das Versuchstier am 11. Tage ohne vorhergehende Remission des roten Blutbildes ad exitum bei einer Anämie von 24 % Hämoglobin und 1,4 Millionen Erythrocyten unter Auftreten einer prämortalen Reticulocytenkrise von 330 ‰.

2. (Abbildung 1)

Ausgangswerte Hämoglobin 80 %, Erythrocyten 5,1 Millionen. Tägliche Typhustoxindosis $1^1/_2$ ccm pro kg Körpergewicht.

Bis zum 13. Tage der Behandlung sinken Hämoglobin und Erythrocyten ab, doch vielleicht nicht ganz so schnell, wie es häufig bei den toxinbehandelten Tieren ohne Gegenmittel beobachtet worden war. Am 13. Tage sind 50 % Hämoglobin und 2,5 Millionen Erythrocyten erreicht, dann steigen Hämoglobin und Erythrocyten wieder an, bis die Regeneration nach 5 Tagen ihren Höhepunkt erreicht hat, der besonders im Hämoglobin-Gehalt von 70 % nahe an die Ausgangswerte heranreicht; bis zum 25. Tage sinkt er wieder ab auf 55 %. Bei den Erythrocyten brachte die Remission einen Anstieg von 2,5 auf 3,5 Millionen; bis zum 25. Tage halten sie sich etwa auf der erreichten Höhe.

Nachdem die Reticulocyten auf die Arsenbehandlung hin am 4. Tage mit einer geringen Steigerung auf 32 ‰ reagierten, kehren sie zur Norm zurück, um dann, beginnend am 15. Tage etwa, in verhältnismäßig langsamem Anstieg am 21. Tage einen neuen Höhepunkt von 120 ‰ zu erreichen. Dann fallen sie bis zum 27. Tage verhältnismäßig steil ab, offensichtlich schneller als die „lytisch" abfallenden Reticulocytenzahlen der leberbehandelten Versuchstiere.

Der weitere Verlauf der Veränderungen des Blutbildes gestaltet sich nun in der Weise, daß das Hämoglobin sich vom 25. bis zum

49. Tage zwischen 55 und 60 % bewegte, während die Erythrocyten am 31. Tage die 4-Millionengrenze erreichten, bis zum 39. Tage wieder auf 3,6 Millionen fielen, am 43. Tage dagegen wieder 4,6 Millionen zählten und am 49. Tage sogar 5,3 Millionen. Unter erhöhter Typhusdosis fallen dann vom 49. Tage an Hämoglobin und Erythrocyten in gleichsinniger Form konstant ab, bis sie am 61. Tage Werte von 48 % Hämoglobin und 4 Millionen Erythrocyten erreicht haben.

Die Reticulocyten, welche — wie oben bemerkt — nach der Krise wieder fielen, blieben nur 2 Tage auf einem Werte von 26 ‰, stiegen bis zum 33. Tage auf 60 ‰ um dann wieder abzusinken und bis zum 49. Tage keine Besonderheiten mehr zu zeigen, außer vielleicht einer geringen Erhöhung auf 30 ‰ am 47. Tage. Nach einem kleinen neuerlichen Anstieg auf 54 ‰ am 51. Tage fielen sie wiederum, stiegen aber sofort von Neuem bis auf 48 ‰ am 62. Tage.

Der Versuch mußte dann abgebrochen werden, da infolge der Verwachsungen des subcutanen Bindegewebes die Applikation des Typhustoxins nicht mehr möglich war. Wenige Tage nach Absetzen des Versuches kam das Tier ad exitum.

3. (Abbildung 2)

Ausgangswerte Hämoglobin 69 %, Erythrocyten 4,6 Millionen. Täglich 1,9 ccm Typhustoxin pro kg Körpergewicht.

Mit dem Einsetzen der Behandlung hält sich das Blutbild bis zum 5. Tage auf den Ausgangswerten; die Erythrocyten steigen sogar etwas an (von 4,6 auf 4,9 Millionen). Dann fallen Hämoglobin und Erythrocyten sehr langsam, aber gleichmäßig bis zum 15. Tage auf Werte von 58 % bzw. 3,4 Millionen. Vom 15. bis zum 18. Tage steigt dann das Hämoglobin um 2 %, steigen die Erythrocyten um 0,6 Millionen.

Die Reticulocyten kommen mit einer Zahl von 86 ‰ am 6. Tage zu einem wesentlich höheren Wert, als wir ihn in Versuch 2 beobachtet haben. Ebenso schnell sinkt die Zahl der Reticulocyten aber wieder ab: Sie fällt schon am 7. Tage auf 32 ‰, bis zum 11. Tage auf 6 ‰. Auf dieser Höhe hält sie sich bis zum 14. Tage. Dann steigen die Reticulocyten vom 14. bis 16. Tage auf 52 ‰, um in den folgenden zwei Tagen bis auf den Nullpunkt wieder abzusinken.

Im roten Blutbild fällt danach das Hämoglobin vom 18. bis zum 23. Tage von 60 % auf 54 %, während die Erythrocyten einen geringfügigen Anstieg von 4,0 auf 4,2 Millionen zeigen. Nun halten sich Hämoglobin und Erythrocyten unter ganz geringen Schwankungen vom 23. bis zum 43. Tage auf den erreichten Werten und fallen erst vom 43. Tage unter sehr geringfügiger Erhöhung der Typhusdosis in fast parallelem Verlauf bis zum Exitus am 64. Tage. (Hämoglobin = 36 %, Erythrocyten 2,5 Millionen.)

Die Reticulocyten zeigen ebenfalls vom 18. bis 55. Tage keine Besonderheiten, ausgenommen eine unbedeutende Erhöhung auf 36‰ am 34. Tage. Erst 8 Tage ante exitum steigen sie an, in den ersten Tagen langsamer, dann plötzlich auf 220‰ am 63. Tage; Abfall auf 100‰ am 64. Tage.

Die Betrachtung der Ergebnisse

zeigt nun, daß durch die Arsenwirkung unter Umständen der Eintritt der Anämie wesentlich verzögert wird. Der Verlauf wird chronischer. Zwar gelang es in dem unter 1 beschriebenen Versuch überhaupt nicht, mit Arsen einen therapeutischen Einfluß auszuüben und das schnelle Absinken des roten Blutbildes aufzuhalten oder zu verzögern, doch ist seine verzögernde Wirkung auf den Eintritt der Anämie besonders deutlich zu erkennen in dem unter 3 beschriebenen Beispiel: Am 15. Tage ist das Hämoglobin nur von 69 % auf 58 % gesunken, die Erythrocyten von 4,6 Millionen auf 3,4.

Während es nach Beginn des Versuches — in den eben angeführten Beispielen am 13. und 15. Tage — zu einem vorläufigen relativen Tiefpunkt der Anämie kam, zeigte diese nun im Laufe der kommenden Wochen entweder eine langsame, aber stetige Besserung oder sie hielt sich zumindest etwa auf den erreichten Werten: Aufs Ganze gesehen fiel im zweiten Versuch das Hämoglobin vom ersten bis zum 49. Tage der Behandlung von 80 % auf 60 %; erst in der danach folgenden Zeit kam es unter einer Erhöhung der Typhusdosis zu einem endgültigen Abfall. Die Erythrocyten hielten sich bei Ausgangswerten von 5,1 Millionen unter vorübergehendem Absinken und Ansteigen bis zum 49. Tage mit 5,2 Millionen vollständig auf der Höhe bzw. stiegen im Verlaufe mehrerer Regenerationen wieder auf die Ausgangswerte an.

Der Versuch 3 brachte prinzipiell dasselbe Ergebnis: Das Hämoglobin, das zu Beginn des Versuches 69 % betrug, wurde am 43. Tage noch mit 53 % gemessen; die 4,6 Millionen Erythrocyten bei Beginn des Versuches zählten am 43. Tage immer noch 4 Millionen. Erst vom 43. Tage an, ebenfalls unter sehr geringer Erhöhung der Typhusdosis, kam es zu einem endgültigen Absinken des Hämoglobin und der Erythrocyten.

Diese beiden Beispiele belegen deutlich den verzögernden Einfluß des Arsens auf die endgültige Ausprägung der Anämie; der unter 1 beschriebene Versuch dagegen zeigt, daß ein solcher Verlauf nicht mit absoluter Konstanz zu erwarten ist, sondern daß vielmehr der Arsen-Effekt u. U. auch ganz ausbleiben kann.

Der konstante Abfall des Hämoglobin, parallel mit den Erythrocyten vom 49. bis 61. Tage (Fall 2) oder vom 43. bis 64. Tage bei Fall 3 bringt zum Ausdruck, daß die Behebung oder Verhinderung

der Anämie keinen Dauererfolg darstellt, sondern nur eine vorübergehende Verzögerung.

Das Auftreten von Regenerationen ohne vorhergehende ausgesprochene Krisen zeigt Versuch 2 in ausgeprägter Form vom 13. bis zum 18. Tage, weniger deutlich Versuch 3 vom 15. bis zum 18. Tage. Während letztere Remission im Versuche einmalig blieb, muß der parallele Anstieg des Hämoglobin und der Erythrocyten in Versuch 2 vom 43. bis 49. Tage auch als eine Regeneration ohne vorhergehende Krise gewertet werden.

Reticulocytenkrisen, oder zumindest der Ansatz dazu, kamen sowohl bei Fall 2 als auch bei Fall 3 gleich zu Beginn des Versuches, am 4.—6. Tage, zur Beobachtung; dann eine neue Krise, in beiden Fällen innerhalb des Zeitraums vom 16. bis 21. Tage. Dabei war der Anstieg zur Krise vor Allem bei Fall 2 (Abb. 1) sehr langsam. Die Reticulocyten hielten sich im weiteren Verlauf des Versuches nicht mehr gleichmäßig auf normalen Werten, sondern machten im Fall 2 am 33. und 51. Tage einen Ansatz zu neuen Krisen, die aber mit 60 bzw. 54 ‰ nur unbedeutende Höhen erreichten. Ebenso geringfügig ist in Fall 3 das Ansteigen der Reticulocyten auf 36 ‰ am 34. Tage.

Besonders auffallend sind demgegenüber die prämortalen Krisen: Bei Versuch 1 mit 330 ‰, beim dritten Versuch 220 ‰! Diese prämortalen Krisen sind auch bei der Perniciosa keine Seltenheit (Schilling [5] und Singer [6]).

Die Reticulocytenanstiege der ersten Tage blieben in beiden Fällen ohne Erfolg, doch brachte der zweite Anstieg in einem Falle (Beispiel 2) eine Regeneration zustande, die aber nur kurze Zeit anhielt und das Hämoglobin nur um 5 % und die Erythrocyten um 900 000 ansteigen ließ.

Im Versuch 3 blieb der Reticulocytenanstieg nicht nur wirkungslos, sondern vermochte sogar nicht einmal ein Absinken des Hämoglobin um 6 % zu verhindern. Wirkungslos waren außerdem alle später auftretenden kleinen Reticulocyten-Anstiege.

Eine Verlängerung der Lebenszeit konnte durch die Arsenbehandlung in Fall 1 nicht erzielt werden. In Hinblick auf die Tatsache, daß nicht-behandelte Tiere regelmäßig schon nach 2—3 Wochen zugrunde gehen, bedeutet dagegen in den Versuchen 2 und 3 die Arsenmedikation eine beachtliche Lebensverlängerung auf etwa 9 Wochen.

II. Eisen.

(In Form von Ceferro.)

1. (Ohne Abbildung)

Der Ausgangswert des Blutstatus war: Hämoglobin 87 %, Erythrocyten 5 Millionen.

Unter gleichzeitiger Typhustoxin- und Ceferro-Behandlung fallen die Erythrocyten bis zum 10. Tage auf einen Wert von 4,3 Millionen, den sie bis zum 21. Tage halten. Bis zu diesem Zeitpunkt fällt das Hämoglobin langsam, aber gleichmäßig auf 60 %. Die Reticulocyten zeigen bis zum 21. Tage keine Besonderheiten, steigen dann aber bis zum 23. Tage auf einen Krisenwert von 96 ‰ und fallen bis zum 26. Tage wieder auf 36 ‰. In den Tagen des Anstieges und Abfalls der Krise steigt das Hämoglobin um 5 % an, die Erythrocyten fallen um 300 000. Nachdem die Krise am 26. Tage abgeschlossen ist, halten sich die Reticulocyten gleichmäßig auf 36 ‰ mit einer geringfügigen Erhöhung auf 58 ‰ am 35. Tage; vom 41. Tage an steigend erreichen sie 84 ‰ am 43. und halten sich etwa in dieser Höhe bis zum Exitus am 45. Tage.

Die Erythrocyten steigen nach Abschluß der Reticulocytenkrise vom 26. bis zum 30. Tage um nur 0,5 Millionen, das Hämoglobin zeigt keine Veränderungen und hält sich somit auf 65 %. Auf eine Verdopplung der Typhusdosis vom 30. Tage ab fallen die Erythrocyten gleichmäßig bis auf 2,3 Millionen ante exitum, während das Hämoglobin noch bis zum 37. Tage — unbeirrt von Reticulocytenkrise und doppelter Typhusdosis — auf dem Wert von 65 % bleibt, dann aber steil abfällt auf 40 % beim Exitus am 45. Tage.

2. (Abbildung 3)

Ausgangswerte: Hämoglobin 76 %, Erythrocyten 5,2 Millionen. Bis zum 12. Tage fallen Hämoglobin und Erythrocyten auf 37 % bzw. 2,1 Millionen; am folgenden Tage zeigt die Untersuchung wieder 46 % Hämoglobin und 2,3 Millionen Erythrocyten. Nach dieser kurzen Schwankung fällt das Blutbild weiter auf 33 % Hämoglobin und 1,7 Millionen Erythrocyten am 15. Tage, bis es von der Reticulocytenkrise aufgefangen wird: Die Reticulocyten stiegen vom 11. Tage an gleichmäßig und allmählich auf 116 ‰ am 17. und 216 ‰ am 18. Tage, fielen dann sehr steil bis zum 20. Tage, blieben noch 4 Tage auf Werten von ca. 50 ‰ und zeigten im weiteren Verlauf keine Besonderheiten mehr.

Das rote Blutbild erholt sich schon in den Tagen der Reticulocytenkrise in geringem Maße, bis unter Fortsetzung des Anstieges in zunächst langsamem, dann schärferem Tempo am 27. Tage, d. h. am 9. Tage nach der Krise, das Hämoglobin wieder auf 45 %, die Zahl der Erythrocyten auf 3,2 Millionen gekommen ist. Der Verlauf des Blutbildes vom 27. Tage bis zum Exitus am 31. Tage ist nicht untersucht worden; das Tier starb unmittelbar vor der geplanten Nachkontrolle.

3. (Abbildung 4)

Ausgangswerte: Hämoglobin 75 %, Erythrocyten 5,2 Millionen.

Die Blutwerte fallen bis zum 8. Tage auf 53 % Hämoglobin und 4 Millionen Erythrocyten, klettern bis zum 15. Tage wieder auf 58 % bzw. 4,3 Millionen und sinken bis zum 20. Tage von Neuem ab auf 45 % Hämoglobin und 3 Millionen Erythrocyten. Während sich nun vom 20. Tage bis zum Exitus am 31. Tage die Erythrocyten gleichmäßig auf der Zahl von 3 Millionen halten, setzt das Hämoglobin seinen Abstieg noch bis auf 33 % am 25. Tage fort, erholt sich noch auf 39 % am 29. Tage und bleibt auf diesem Wert bestehen bis zum Exitus.

Die Reticulocyten überschreiten erst am 19. Tage ihre physiologische Höchstgrenze von 40 ‰, klettern bis zum 24. Tage allmählich auf 112 ‰ und kehren am folgenden Tage zur Norm zurück, die sie im weiteren Verlauf nicht mehr verlassen.

Gemeinsames Ergebnis der Ceferro-Behandlung.

In den drei beschriebenen Fällen kam es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Anämie. Es gelang also nicht, mit Ceferro-Behandlung das Auftreten einer Anämie zu unterdrücken.

Die Geschwindigkeit des Eintritts der Anämie ist bei Fall 1 sehr verlangsamt und es kommt zunächst überhaupt nur zu einer unbedeutenden Anämie, indem das Hämoglobin bis zum 21. Tage von 89 % auf 60 %, die Zahl der roten Blutzellen von 5 Millionen auf 4,6 Millionen fiel. Für dieses Beispiel muß aber die Tatsache Berücksichtigung finden, daß das Versuchstier mit einer täglichen Dosierungsmenge des Typhustoxins von 1,5 ccm pro kg Körpergewicht auf der unteren Grenze unseres Dosierungsbereiches stand; charakteristisch wurde das Verhalten des roten Blutbildes nämlich bei diesem Versuch erst dann, als wir wegen der relativen Unempfindlichkeit des Tieres gegen das Toxin auf eine doppelte Dosis übergingen mit dem Erfolg, daß seit Beginn der doppelten Typhustoxindosierung am 30. Tage die Zahl der Erythrocyten sofort von 4,5 Millionen auf 2,3 Millionen am 45. Tage herunterging; das Hämoglobin hielt sich zwar noch vom 30. bis 37. Tage auf seinen 65 %, stürzte dann aber auch auf 40 % bis zum 45. Tage hinunter.

Besonders steil ist der Abstieg des Hämoglobin und der Erythrocyten in Versuch 2: Rapider Fall des Hämoglobin von 76 % auf 33 % am 15. Tage, schneller Absturz der Erythrocyten von 5,2 Millionen auf 1,7 Millionen in demselben Zeitraum.

In Versuch 3 zeigt das rote Blutbild in den ersten 8 Tagen ebenfalls zunächst einen steilen Abfall (Hämoglobin von 75 % auf 53 %, Erythrocyten von 5,2 Millionen auf 4,0 Millionen), der aber von einer kurzdauernden Remission ohne vorherige Reticulocytenkrise aufgefangen wird. Nach Beendigung dieser Remission am 15. Tage wird das erste scharfe Tempo des Abfalles wieder aufgenommen, bis der

Erythrocyten-Abfall am 20. Tage mit 3 Millionen zum Stillstand kommt und das Hämoglobin am 25. Tage seinen Tiefpunkt mit 33 % erreicht.

Bei Ceferro-Behandlung zeigt sich also keine deutliche Verzögerung des Eintritts der Anämie; zu demselben Ergebnis kommen wir bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes: Der erste Versuch ist wegen der schon weiter oben vermerkten relativen Unterdosierung des Typhustoxins als Beispiel uncharakteristisch; Fall 2 ist besser ausgeprägt: Er zeigt im Verlauf vom 1. bis zum 27. Tage einen Abfall des Hämoglobin von 76 % auf 45 % und einen Abfall der Erythrocyten von 5,2 Millionen auf 3,2 Millionen. — Die Zahlen des dritten Versuches sind fast dieselben: Das Hämoglobin fällt vom Ausgangswert 75 % auf 39 % am 32. Tage, die Zahl der Erythrocyten von 5,2 Millionen auf 2,9. Der Abfall im Gesamtverlauf ist also nur unbedeutend verzögert.

Bemerkenswert sind die auch bei Ceferro-Therapie aufgetretenen Remissionen o h n e vorhergegangene Krise der Reticulocyten; sehr kurz zwar nur in Beispiel 2 vom 12. bis 15. Tage und gekennzeichnet durch einen Anstieg des Hämoglobin um 9 % und der Erythrocyten um 200000. Längerdauernd aber in Versuch 3 vom 8. bis 15. Tage mit einer Erhöhung des Prozentgehalts des Hämoglobin um 5 % und der Zahl der Erythrocyten um 300000. Weitere derartige Remissionen kamen in den Versuchen nicht zur Beobachtung.

Das Auftreten von Reticulocytenkrisen ist aus allen drei beschriebenen Versuchen ersichtlich. Ihr zeitliches Auftreten und ihr Ausmaß sind inkonstant; verglichen mit den Krisen bei Leberbehandlung handelt es sich hierbei immer um ausgesprochene Spätkrisen mit verhältnismäßig langsamem Anstieg, aber relativ schnellem Abfall der Reticulocyten: In Fall 1 wurde die Zahl von 40 ‰ am 19. Tage überschritten, am 23. wurde eine Krise von 96 ‰ gemessen, die nach zwei Tagen auf gewöhnliche Werte wieder abgeklungen war. Versuch 2: Beginn des Reticulocytenanstieges am 11. Tage, gipfelnd am 18. Tage mit 216 ‰ und schon zwei Tage später Rückkehr zu den Ausgangswerten. Beim dritten Versuch dieselbe Erscheinung: Beginnender Anstieg am 19. Tage, Krise von 112 ‰ am 24. und am folgenden Tage wieder normale Reticulocytenwerte.

Die Erfolge der Krisen sind sehr verschiedenartig. In Fall 1 folgte ihr nur eine vorübergehende Erhöhung der Erythrocytenzahl um 500000, das Hämoglobin blieb unbeeinflußt; im zweiten Versuch brachte sie einen langsamen Anstieg des Hämoglobin um 10 % und der Erythrocyten um 1,3 Millionen zustande, d. h. eine beachtliche Regeneration. Dagegen hatte sie in Fall 3 auf die Zahl der Erythrocyten überhaupt keinen Einfluß; das Hämoglobin stieg nur um 5 % an.

Bei der Betrachtung des Einflusses, den das Eisen in Form von Ceferro auf die Lebensdauer bedeutet, muß dem ersten Versuch wegen der relativen Typhusunterdosierung eine Sonderstellung eingeräumt werden; trotzdem betrug die Lebenszeit nur etwas über 6 Wochen. Die anderen Versuchstiere starben unter Eisenbehandlung im Laufe der 5. Woche. Ein lebensverlängernder Erfolg kann dem Ceferro also sicher nicht abgesprochen werden.

Besprechung der Ergebnisse.

I. Arsen.

Die Betrachtung der Ergebnisse einer Arsen-Behandlung der Typhus-Toxin-Vergiftung von Kaninchen bei gleichzeitigem Beginn von Typhustoxin- und Arsenverabreichung läßt zunächst das zum Teil verzögerte Auftreten der Anämie in den ersten Tagen des Versuches hervortreten; nach einer gewissen Anzahl von Tagen kommt das Absinken des Blutbildes zum Stehen, die Ausprägung der Anämie ist dementsprechend verhältnismäßig gering. In den nächsten 4–5 Wochen können die Blutwerte sich auf der erreichten Höhe halten, oder aber sie können sogar wieder ansteigen und allmählich soweit regenerieren, daß sie – zumindest die Erythrocyten – die Ausgangswerte wieder erreichen. Aber weder der lange protrahierte Verlauf noch die allmähliche Regeneration laufen in einen Dauerzustand aus: Wochen gehen hin ohne wesentliche Veränderungen, bis es schließlich doch zur Entstehung einer stärkeren Anämie kommt, die keine Remission mehr nach sich zieht und somit zum Exitus führt.

Das lange „Sich-Hinziehen" oder auch die allmähliche Regeneration kommen im Wesentlichen durch Remissionen ohne vorhergehende Reticulocytenkrise zustande; im Verlaufe eines Versuches können mehrere solcher Remissionen auftreten. Neben dem protrahierenden Charakter sind sie in Hinsicht auf die Besserung des Blutbildes unbedeutend.

Reticulocytenanstiege kleineren Ausmaßes sind gleich in den ersten Tagen auf die Arsenbehandlung hin zu beobachten, im weiteren Verlauf des Versuches kommt es dann noch mehrmals zu neuem Ansteigen der Reticulocyten in zeitlich ganz unregelmäßigen Abständen. Ein Erfolg auf das rote Blutbild scheint den Krisen meistens nicht zuzukommen, in manchen Fällen bringen sie aber doch eine geringe Remission zustande. In den beiden Versuchen, welche bis zum Exitus durchgeführt werden konnten, kam es zu einer präMortalen Krise, die in einem Falle einen Wert von 220 ‰ und in dem anderen Falle einen Wert von 330 ‰ Reticulocyten verzeichnete.

Im Ganzen betrachtet brachte die Arsentherapie doch eine Lebensverlängerung auf 9 Wochen, die beträchtlich erscheint in Hinblick darauf, daß die Tiere bei alleiniger Behandlung mit Typhustoxin ausnahmslos nach 2 -3 (-4) Wochen zugrunde gehen. Die Wirkung des Arsens tritt aber nicht unbedingt sicher ein: In einem Falle versagte die Therapie vollständig; es kam trotz Arsentherapie zu rapidem Abfallen des Hämoglobin und der Zellelemente und schnellem Exitus. In diesem Falle wurden keine Anzeichen einer Remission beobachtet.

Über die Arsenwirkung bei der Perniciosa liegen aus der Zeit, die die Lebertherapie noch nicht kannte, viele Beobachtungen vor. Damals war das Arsen eben das Mittel der Wahl in der Behandlung der Perniciosa. Über Prognose und Wirkungsweise der Arsenbehandlung schreibt Naegeli (1): „Hier gibt es nie eine Dauerheilung; diese Auffassung ist heute allgemein zum Durchbruch gekommen. Sehr oft wird unter Arsen zunächst volle Remission erzielt: Nach $1^1/_2$—2 Jahren oder später erscheint ein Recidiv. Wiederum „Heilung". Ein zweiter, dritter, vierter Rückfall kann nochmals glücklich besiegt werden; aber ein weiteres Recidiv mit fatalem Ausgang ist nicht mehr abzuwenden. Auffällig ist die Raschheit, mit der in den Spätstadien der Tod eintreten kann, bemerkenswert die Tatsache, daß bei älteren Leuten der Exitus sogar oft nicht in schwerer Anämie erfolgt, sondern an Herzinsuffizienz."

Bei einem Vergleich der Arsentherapie der Perniciosa mit der unserer experimentellen Typhusanämie muß man natürlich zunächst den Zeitfaktor in Rechnung ziehen und sich darüber klar sein, daß es sich bei der Perniciosa um eine chronische Krankheit, bei der experimentellen Typhusanämie um ein sehr akutes Zustandsbild handelt, ganz abgesehen von prinzipiellen Unterschieden in der Ätiologie. Aber in den folgenden charakteristischen Punkten besteht doch eine weitgehende Übereinstimmung beider Anämien:

1. Besserungen im roten Blutbild durch Arsenbehandlung kommen bei der Perniciosa und bei der experimentellen Typhusanämie vor.

2. Bei beiden Anämien bestehen grundsätzliche Unterschiede zwischen einer Besserung des roten Blutbildes unter Lebertherapie und unter Arsenbehandlung:

Durch Leberbehandlung kann das rote Blutbild der Perniciosa auf normale Werte gebracht und dort gehalten werden; bei der experimentellen Typhusanämie zieht die Lebertherapie etwa am 8. 11. Tage eine Reticulocytenkrise nach sich, welche ihrerseits eine anhaltende Remission des roten Blutbildes schafft.

Demgegenüber kann die Arsentherapie bei der experimentellen Typhusanämie eine Remission zustande bringen, die in keiner sicheren Abhängigkeit von Reticulocytenkrisen steht und weniger

durchgreifend und anhaltend ist wie die Leberremission; schließlich kommt es trotz fortgesetzter Arsenbehandlung — ebenso wie bei der Perniciosa — zu einem endgültigen Absinken des roten Blutbildes.

3. Bei beiden Anämien kommt dem Arsen eine lebensverlängernde Wirkung zu.

II. Eisen.

(In Form von Ceferro.)

Im Gegensatz zum Arsen ist das Eisen (Ceferro) nicht imstande, das Auftreten einer ausgeprägten Anämie zunächst zu verhindern oder zu verzögern; der Verlauf der Anämie ist aber unter Ceferro-Behandlung durchaus nicht einheitlich: Einmal kann es unter steilem Abfall zu enorm tiefen Werten kommen, in anderen Fällen wieder ist die Ausprägung einer Anämie durch eine vorausgegangene Remission um einige Tage verzögert, und schließlich zeigte ein Versuch — bei geringerer Typhustoxindosierung — einen chronisch-schleichenden Verlauf.

Remissionen ohne vorhergehende Reticulocytenkrise kommen auch bei Ceferro-Behandlung vor, sie sind aber nur unbedeutend und kurzdauernd.

Die Reticulocytenkrisen sind in ihrem zeitlichen Auftreten und in ihrer Höhe inkonstant; ihr Erfolg auf das rote Blutbild ist sehr verschieden: Ihr Auftreten kann die Einleitung einer guten Regeneration sein, in anderen Fällen wieder hinterlassen sie nicht den geringsten Erfolg auf die Erythrocytenzahl.

Abgesehen von den Veränderungen im Ablauf der Typhusanämie kommt es unter der Ceferro-Behandlung zu einer gewissen Lebensverlängerung, die aber selten länger als 4 -5 Wochen dauert. Das Ceferro steht also in seiner Auswirkung auf die Lebensverlängerung bei der experimentellen Typhusanämie dem Arsen nach.

Unter Mitberücksichtigung anderer durchgeführter Versuche, die im Wesentlichen dieselben Ergebnisse zeigten, wie die bisher mitgeteilten, kommt man zu dem Eindruck, daß das Arsen im Allgemeinen besser als das Ceferro in der Lage ist, die Ausprägung einer tieferen Anämie zu verhindern.

Nach Naegeli (1) ist die Eisentherapie der Perniciosa praktisch längst als unwirksam verlassen. In scheinbarem Gegensatz dazu steht die Empfehlung des Elektroferrols durch Schilling (5), der es auf gleiche Stufe stellt mit dem Arsen. Elektroferrol ist ein intravenös injizierbares Eisenpräparat, das in letzter Zeit nicht mehr hergestellt wird. Die nur scheinbar sich widersprechenden Ergebnisse klären sich dadurch, daß es sich beim Elektroferrol im Gegensatz zu den meisten anderen früher therapeutisch angewandten Eisenpräparaten

um eine Verbindung der Bernsteinsäure mit dem 2-wertigen Eisen handelt, das infolge seiner Wertigkeit bedeutend besser zur Resorption gelangt als das 3-wertige Eisen.

Ein genauer Vergleich unserer gefundenen Ergebnisse mit denen bei der Perniciosa des Menschen ist — abgesehen von prinzipiellen Unterschieden beider Anämieformen — schon deshalb nicht möglich, weil bei unseren Experimenten das Ceferro, eine Verbindung des 2-wertigen Eisens mit der Ascorbinsäure, zur Anwendung kam, da das Elektroferrol heute nicht mehr erhältlich ist. Erfahrungen mit dem Ceferro bei der Perniciosa liegen aber nicht vor.

Es läßt sich aber sagen, daß das Ceferro bei den Versuchstieren eine Wirkung zeigte, die der des Arsens nahekommt und ebenso wie dieses zur Wirkungsweise der Leber in einem offenbaren Gegensatz steht. Die Wirkung ist aber, wie die des Arsens, nicht zuverlässig.

Immerhin ist zusammenfassend festzustellen, daß es in vielen Fällen gelingt, mit Knochenmarksreizmitteln, Arsen und Eisen in Form von Ceferro, bei der experimentellen Typhusanämie Besserungen im Blutbild und Lebensverlängerung zu erzielen. Diese Feststellung läßt sich in großen Zügen vergleichen mit den in der Literatur beschriebenen Behandlungserfolgen bei der Perniciosa durch Arsenmedikation. Sie spricht also nicht gegen die Spezifität der Leberbehandlung bei der Typhusanämie, vor allem bei Berücksichtigung der Tatsache, daß auch bei der Typhusanämie die Einwirkung der Leberextraktbehandlung ganz anders verläuft als die Einwirkung des Arsens und des Ceferro.

Zusammenfassung.

Nach Wolf, Weber und Kröger (2) gelingt es, beim Kaninchen durch tägliche Injektion einer Typhusbouillonkultur eine schwere Anämie hervorzurufen, die durch Lebertherapie in einem ganz bestimmten Ablauf günstig beeinflußt werden kann.

Bei Behandlung durch Arsen kann ein therapeutischer Effekt ausbleiben. In der Mehrzahl der Fälle aber werden Ausprägung und Verlauf der Anämie verzögert; durch Remissionen, zum Teil mit vorhergegangenen Reticulocytenkrisen, manchmal auch ohne Beteiligung der Reticulocyten, kann sogar eine längerdauernde Regeneration erreicht werden. In allen Fällen kommt es schließlich doch zu einem endgültigen Absinken des roten Blutbildes. Die Lebensverlängerung auf 9 Wochen ist beträchtlich im Hinblick darauf, daß nicht mit Arsen behandelte Tiere bei fortgesetzter Typhustoxinbehandlung schon nach 2—3 (—4) Wochen zugrundegehen.

Durch Ceferro-Behandlung kann das Auftreten einer hochgradigen Anämie nicht verhindert werden. Der weitere Verlauf ist verschieden: Unter Fortbestehen der Anämie kann es nach einigen Tagen zum Exitus kommen, in anderen Fällen kann eine Reticulocytenkrise eine vorübergehende Regeneration einleiten. Die Lebensdauer beträgt im Durchschnitt etwa 4 Wochen, ist also verlängert.

Während die Lebertherapie nach einer Reticulocytenkrise am 8.—11. Tage eine deutliche Regeneration zustande bringt, werden unter Arsen- und Ceferro-Behandlung mehr oder weniger bedeutende Remissionen beobachtet, während das zeitliche Auftreten und der Erfolg der Reticulocytenkrisen absolut inkonstant sind. Meist gelingt es, mit Arsen und Ceferro vorübergehend die Anämie zu verbessern, aber ein Dauererfolg läßt sich nicht erzielen.

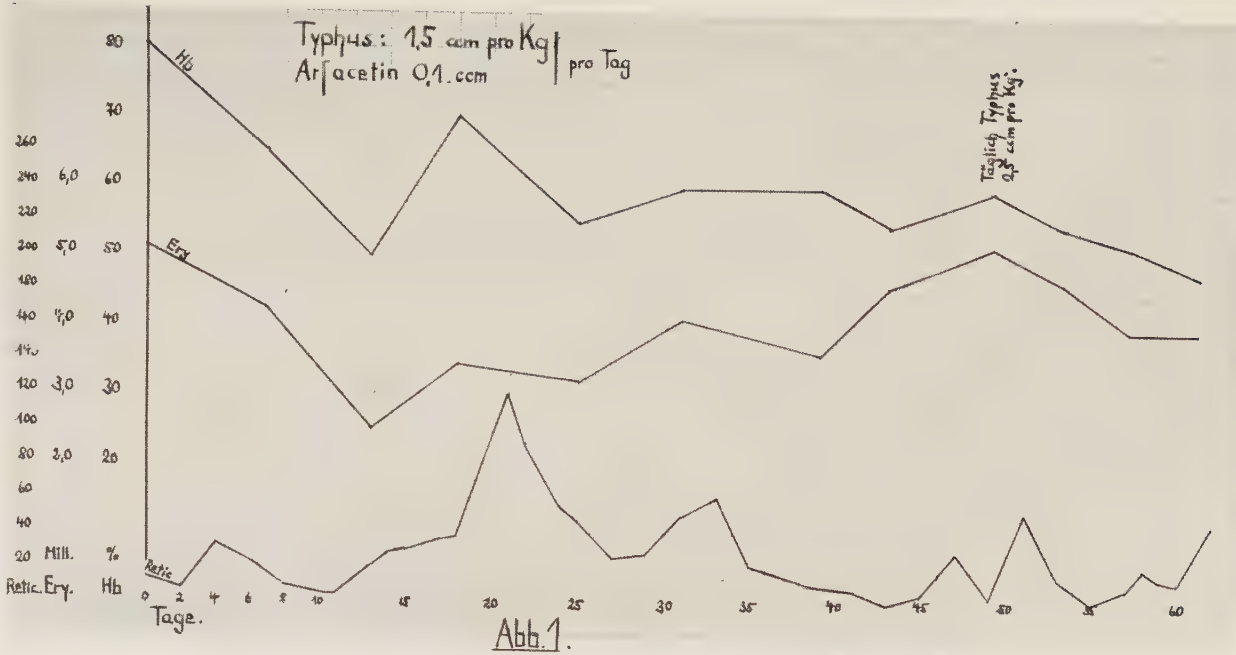
Typhus: 1,5 ccm pro Kg
Arfacetin 0,1 ccm
pro Tag
Täglich Typhus 2,5 ccm pro Kg.
Hb
Ery
Retic
Retic. Ery. Hb
Mill. %
Tage.

Abb. 1.

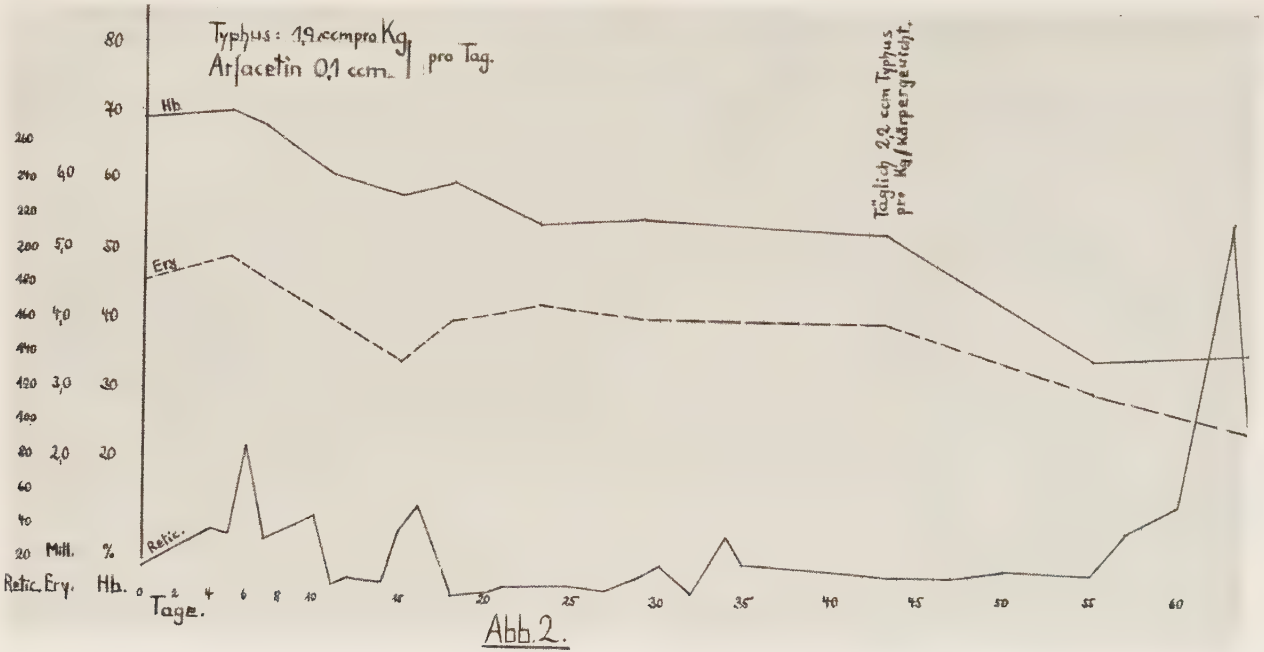
Typhus: 1,9 ccm pro Kg
Arfacetin 0,1 ccm pro Tag.
Täglich 2,2 ccm Typhus pro Kg Körpergewicht.
Hb
Ery.
Retic.
Retic. Ery. Hb.
Mill. %
Tage.

Abb. 2.

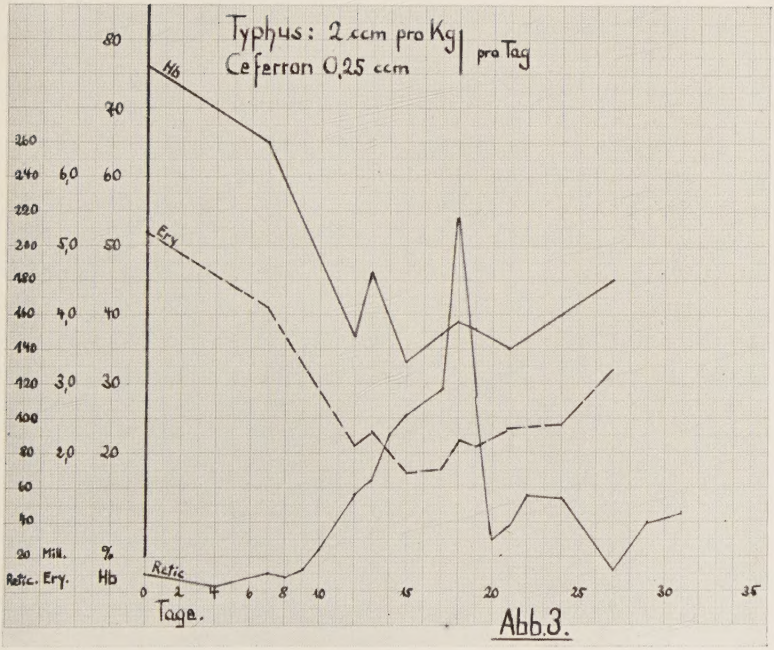
Typhus: 2 ccm pro Kg
Ceferron 0,25 ccm
pro Tag
Hb
Ery
Retic
80
70
60
50
40
30
20
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
Mill.
%
Retic.
Ery.
Hb
0
2
4
6
8
10
15
20
25
30
35
Tage.

Abb. 3.

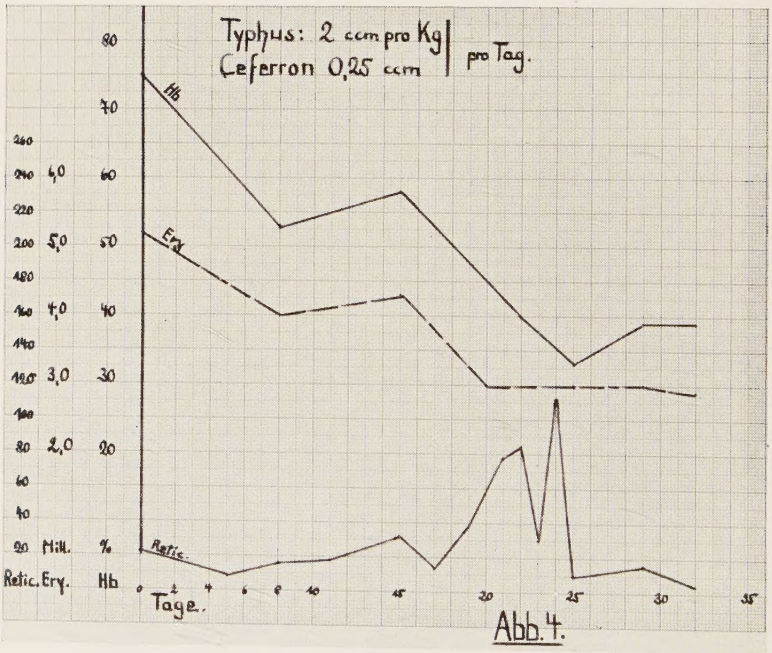
Typhus: 2 ccm pro Kg
Ceferron 0,25 ccm
pro Tag.
Hb
Ery
Retic.
Mill.
%
Retic. Ery.
Hb
Tage.

Abb. 4.

Schrifttum.

1. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik beim Menschen. 5. Auflage. Berlin 1931.
2. Wolf, Weber, Kröger: Medizinische Welt, 1937, II, Nr. 34.
3. Meyer-Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 7. Auflage. Berlin, Wien 1925.
4. Schulten: Therapie der Gegenwart, Jahrgang 75, 341 (1934).
5. Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 5. u. 6. Auflage. Jena 1926.
6. Singer: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 47. Berlin 1934.

Lebenslauf.

Ich wurde am 15. November 1913 in Bleckede (Elbe) geboren als Sohn des Pastors Alfred Röhrbein. Nach Besuch der Vorschule in Worpswede und Hannover sowie der Leibnizschule zu Hannover bestand ich dort Ostern 1932 die gymnasiale Reifeprüfung. Einem länger bestehenden Wunsch nachgebend studierte ich Medizin, bis zum Physikum in Göttingen, die ersten beiden klinischen Semester in Berlin und Freiburg. Nach einjährigem freiwilligen Militärdienst nahm ich mein Studium in Göttingen im W.-S. 1936/37 wieder auf und bestand am 31. Mai 1938 die ärztliche Staatsprüfung.